

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-181081

(43)Date of publication of application : 14.09.1985

BEST AVAILABLE COPY

(51)Int.Cl.

C07D307/80
C07D307/86
// A61K 31/34
A61K 31/34

(21)Application number : 59-036171

(71)Applicant : KAKEN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 29.02.1984

(72)Inventor : NAGAHARA MICHIKO
OISHI YOSHITAKA
TAKEHISA YOSHITAKA
YAJIMA MOTOYUKI
KUROKAWA SHIGEKI
KAJIKAWA NORIO

(54) NOVEL BISBENZOFURANYL KETONE DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

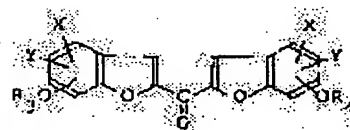
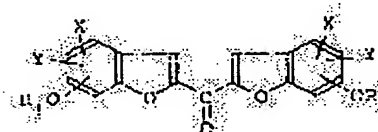
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I [R1 is H, CH2COOH or CH2CO-A- OH (A is amino acid residue); R2 is R1 except for H; X and Y are H or halogen; R1O, R2O, X and Y are substituted to arbitrary positions in the 4, 5, 6 and 7 positions of the benzofuran ring] and its salt.

EXAMPLE: Bis(7-ethoxycarbonylmethoxy-2-benzofuranyl)ketone.

USE: Pharmaceuticals. It has strong aldose-reductase inhibiting activity, and is useful also for the prevention and remedy of retinopathy of diabetes mellitus caused by the metabolic disorder in polyol pathway, and circulatory diseases such as thrombosis.

PREPARATION: The compound of formula I can be prepared by hydrolyzing the novel compound of formula II [R3 is H, etc.; R4 is CH2COOR5 (R5 is 1W4C straight- or branched-chain alkyl, etc.)] with NaOH, etc. by conventional method.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]



[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑬ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和60年(1985)9月14日
 C 07 D 307/80 6640-4C
 307/86 6640-4C
 // A 61 K 31/34 ACB 7330-4C
 ADP 7330-4C 審査請求 未請求 発明の数 2 (全18頁)

⑮ 発明の名称 新規ビスベンゾフラニルケトン誘導体およびその製造法

⑯ 特 願 昭59-36171

⑰ 出 願 昭59(1984)2月29日

⑱ 発 明 者 永 原 美 知 子 滋賀県野洲郡野洲町大字永原591番地
 ⑱ 発 明 者 大 石 義 孝 宇治市小倉町南浦10
 ⑱ 発 明 者 武 久 善 孝 近江八幡市鍵之手町13番地
 ⑱ 発 明 者 矢 嶋 基 之 大津市大平2の31番9の406号
 ⑱ 発 明 者 黒 川 茂 樹 大津市瀬田3丁目28番地の8
 ⑱ 発 明 者 梶 川 憲 雄 京都市山科区西野大手先町4番地 木村文子方
 ⑰ 出 願 人 科 研 製 薬 株 式 会 社 東京都文京区本駒込2丁目28番8号

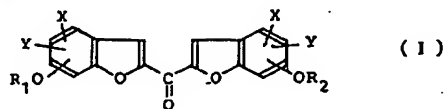
明 細 書

1. 発明の名称

新規ビスベンゾフラニルケトン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

1 一般式



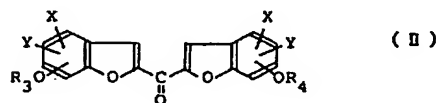
(式中、R₁はH、CH₃COOHまたはCH₃CO-A-OH(ただしAはアミノ酸残基)、R₂はCH₃COOHまたはCH₃CO-A-OH(ただしAはアミノ酸残基)、XおよびYはHまたはハロゲン原子を表わし、R₃、O基、R₄、O基、X基およびY基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるビスベンゾフラニルケトン誘導体またはその塩

2 一般式(I)においてR₁がHまたはCH₃COOH、R₂がCH₃COOHである特許請求の範囲第1項記載のビスベンゾフラニルケトン誘導体またはその塩

3 一般式(I)においてR₁がH、R₂がCH₃CO-A-OH(ただしAはアミノ酸残基)である特許請求の範囲第1項記載のビスベンゾフラニルケトン誘導体またはその塩

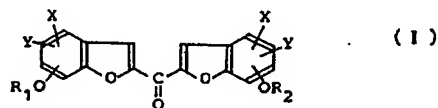
4 一般式(I)においてR₁およびR₂がCH₃CO-A-OH(ただしAはアミノ酸残基)である特許請求の範囲第1項記載のビスベンゾフラニルケトン誘導体またはその塩

5 一般式

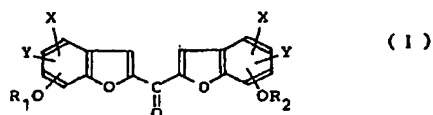


(式中、R₃はH、CH₃COOR₅(ただしR₅はC₁~4の直鎖または分岐鎖アルキル基またはベンジル基)またはCH₃CO-A-

OR₃ (ただしAはアミノ酸残基、R₃は前記と同じものを意味する)、R₄はCH₂COOR₃ (ただしR₃は前記と同じものを意味する) またはCH₂CO-A-OR₃ (ただしAおよびR₃は前記と同じものを意味する)、XおよびYはHまたはハロゲン原子を表わし、R₁、R₂、R₃、R₄、X、Yはベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意に置換している) で示されるビスベンゾフランニルケトン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式



〔式中、R₁はH、CH₂COOHまたはCH₂CO-A-OH(ただしAは前記と同じものを意味する)、R₂はCH₂COOHまたはCH₂CO-A-OH(ただしAは前記と同じものを意味する)、XおよびYは前記と同じものを意味し、R₃、R₄、X、Yはベン



〔式中、R₁はH、CH₂COOHまたはCH₂CO-A-OH(ただしAはアミノ酸残基)、R₂がCH₂COOHまたはCH₂CO-A-OH(ただしAはアミノ酸残基)、XおよびYはHまたはハロゲン原子を表わし、R₃、R₄、X、Yはベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している) で示されるビスベンゾフランニルケトン誘導体およびその塩ならびにそれらの製造法に関する。前記一般式(I)におけるAのアミノ酸残基としては、たとえばチロシン、メチオニン、アスパラギン酸、グリシン、セリン、バリン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、アラニン、リジンなどのアミノ酸残基が好適なものとしてあげられる。またX基およびY基のうちハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子があげられる。

ゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している) で示されるビスベンゾフランニルケトン誘導体またはその塩の製造法

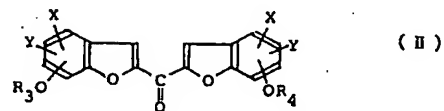
- 6 一般式(II)においてR₃がHまたはCH₂COOR₃、R₄がCH₂COOR₃ (ただしR₃は前記と同じものを意味する)である特許請求の範囲第5項記載の製造法
- 7 一般式(II)においてR₃がH、R₄がCH₂CO-A-OR₃ (ただしAおよびR₃は前記と同じものを意味する)である特許請求の範囲第5項記載の製造法
- 8 一般式(II)においてR₃およびR₄がCH₂CO-A-OR₃ (ただしAおよびR₃は前記と同じものを意味する)である特許請求の範囲第5項記載の製造法

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なビスベンゾフランニルケトン誘導体、さらに詳しくは一般式(I)

本発明に含まれるビスベンゾフランニルケトン誘導体(I)の具体的な化合物としては、たとえば、ビス(6-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフランニル)ケトン、ビス(7-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフランニル)ケトン、7-ヒドロキシ-2-ベンゾフランニル-7'-カルボキシメトキシ-2'-ベンゾフランニルケトン、7-ヒドロキシ-2-ベンゾフランニル-7'-[N-[1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバモイルメトキシ]-2'-ベンゾフランニルケトン、ビス(7-[N-[1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフランニル)ケトン、ビス(7-[N-(1-カルボキシ-3-メチルチオプロピル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフランニル)ケトン、ビス(7-[N-(1,2-ジカルボキシエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフランニル)ケトン、ビス(7-[N-(1-カルボキシメチルカルバモイルメトキシ)-2-ベンゾフランニル]ケトン、ビス(7-[N-(1-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)カルバモ

本発明のビスベンゾフラニルケトン誘導体(I)は、一般式(II)

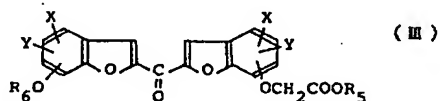


(式中、 R_3 はH、 CH_2COOR_5 (ただし R_5 は $C_1 \sim 4$ の直鎖または分岐鎖アルキル基またはベンジル基)または $CH_2CO-A-OR_5$ (ただしAはアミノ酸残基、 R_5 は前記と同じものを意味する)、 R_4 は CH_2COOR_5 (ただし R_5 は前記と同じものを意味する)または $CH_2CO-A-OR_5$ (ただしAおよび R_5 は前記と同じものを意味する)、XおよびYはHまたはハロゲン原子を表わし、 R_3 、 R_4 、O基、X基およびY基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるビスベンゾフラニルケトン誘導体を、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、塩酸または硫酸などのアルカリもしくは酸触媒を用いて常法により

加水分解することにより容易に製造される。

すなわち前記ビスベンゾフラニルケトン誘導体(II)を前記のアルカリもしくは酸の水溶液中で場合により適当な溶媒たとえば $C_1 \sim C_8$ の飽和アルコール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、アセトンなどを用いてもよく、室温～還流下、30分～4時間反応させることによって好適に実施される。

本発明において出発物質として用いられるビスベンゾフラニルケトン誘導体(II)はいずれも新規な化合物であるが、そのうち一般式(III)



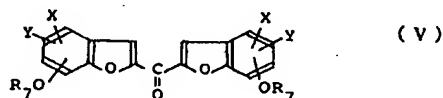
(式中、 R_6 はHまたは CH_2COOR_5 (ただし R_5 は前記と同じものを意味する)、XおよびYはHまたはハロゲン原子を表わし、 R_6 、O基、 $OOCCH_2$ 、O基、X基およびY基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換し

ている)で示されるビスベンゾフラニルケトン誘導体は、たとえば次のようにして製造される。

(第一工程) 一般式(IV)

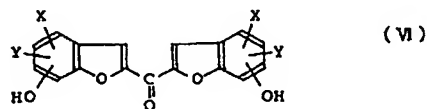


(式中、 R_7 は低級アルキル基を表わし、XおよびYは前記と同じものを意味し、 R_7 、O基はベンゼン環の3、4、5または6位の任意に位置に置換している)で示されるサリチルアルデヒド(IV)と1,3-ジクロロアセトンとを適当な溶媒、たとえばジオキサン、アセトン、水などの溶媒中で脱酸剤、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの存在下で反応させることにより、一般式(V)



(式中、 R_1 は前記と同じものを意味し、 R_2 、 O 基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるビスベンゾフラニルケトン誘導体(V)をえる。

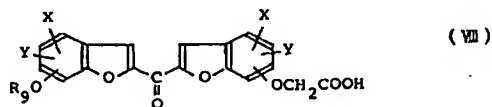
(第二工程) 第一工程でえられたビスベンゾフラニルケトン誘導体(V)を常法により脱アルキル化反応を行なうことにより一般式(VI)



(式中、 X および Y は前記と同じものを意味し、 H 、 O 基、 X 基および Y 基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるビスベンゾフラニルケトン誘導体(VI)をえる。

(第三工程) 第二工程でえられたビスベンゾフラニルケトン誘導体(VI)をジメチルホルムアミド、アセトンなどの適当な溶媒中で等モルもしくは2モル以上の無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウ

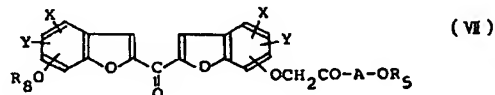
ムフラニルケトン誘導体(VII)は本発明化合物の一部である一般式(VII)



(式中、 R_2 は H または $-CH_2COOH$ 、 X および Y は H またはハロゲン原子を表わし、 R_3 、 O 基、 $HOOCH_2$ 、 O 基、 X 基および Y 基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるビスベンゾフラニルケトン誘導体(VII)を適当な溶媒たとえばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムなどに溶解し、 N -ヒドロキシコハク酸イミド存在下に、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド又は炭酸エチルと各種アミノ酸エステル(酸付加塩の場合は等モルのトリエチルアミンなどを用いて酸性塩をはずして使用する)たとえばチロシンベンジルエステル、アスパラギン酸ベンジルエステル、グリシンエチルエステル、セリ

ムまたは水素化ナトリウム存在下に、等モルもしくは2モル以上のプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、またはクロロ酢酸エチルなどと室温 $\sim 50^\circ C$ で1 ~ 2 時間もしくは60 $\sim 80^\circ C$ で1 ~ 5 時間反応させることにより、本発明の出発物質の1つであるビスベンゾフラニルケトン誘導体(III)をえる。

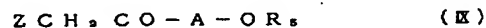
また本発明において出発物質として用いられるビスベンゾフラニルケトン誘導体(II)のうち一般式(VII)



(式中、 R_3 は H または CH_3 、 $CO-A-OR_3$ (ただし A および R_3 は前記と同じものを意味する)、 X および Y は H またはハロゲン原子を表わし、 R_4 、 O 基、 R_5 、 $O-A-OCCH_3$ 、 O 基、 X 基および Y 基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるビスベン

ソフラニルケトン誘導体(VII)を適当な溶媒たとえばジメチルホルムアミド、アセトンなどの適当な溶媒中で無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム、水素化ナトリウムなどの存在下にクロロ酢酸、プロモ酢酸あるいはプロモアセチルプロミドなどと各種アミノ酸エステルとが反応した化合物(IX)

また、一般式(VII)のうち R_2 が $CH_2CO-A-OR_3$ (ただし A および R_3 は前記と同じものを意味する)の場合は別法として、ビスベンゾフラニルケトン誘導体(VI)をジメチルホルムアミド、アセトンなどの適当な溶媒中で無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム、水素化ナトリウムなどの存在下にクロロ酢酸、プロモ酢酸あるいはプロモアセチルプロミドなどと各種アミノ酸エステルとが反応した化合物(IX)



(式中、 Z はハロゲン原子、 R_6 および A は前記と同じものを意味する)で示される化合物と室温で、5 ~ 20 時間反応させると容易にえられる。

本発明のビスベンゾフラニルケトン誘導体(I)

およびその塩はすべて新規化合物であって、それ自身すぐれた薬理作用を有し、医薬として有用である。すなわちビスベンゾフラニルケトン誘導体(1)およびその塩は強いアルドースレダクターゼ阻害活性を有し、たとえばポリオール・パスウェイ(Polyol Pathway)での代謝異常により引き起こされる糖尿病性網膜症、白内障、神経障害などの合併症に対し有効である。

また、本発明化合物は抗血小板凝集抑制活性を有し、たとえば血栓症のごとき循環器疾患の予防や治療などにも有効である。

次に参考例、実施例、試験例をあげて本発明を説明する。

および3-メトキシ-5,6-ジクロロサリチルアルデヒドを用いたほかは参考例1と同様にして、それぞれ、

(参考例2)

ビス(6-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン

黄褐色結晶、融点 181~193℃

元素分析値: $C_{19}H_{14}O_5$ として

計算値: C 70.80 H 4.38

実測値: C 70.89 H 4.41

(参考例3)

ビス(5-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン

黄色結晶、融点 173~174℃

元素分析値: $C_{19}H_{14}O_5$ として

計算値: C 70.80 H 4.38

実測値: C 70.97 H 4.50

(参考例4)

ビス(4-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン

黄褐色結晶、融点 181~183℃

元素分析値: $C_{19}H_{14}O_5$ として

計算値: C 70.80 H 4.38

参考例1

(ビス(7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンの製造)

3-メトキシサリチルアルデヒド3.4g(0.022モル)をジオキサン15mlに溶解し、これに室温、攪拌下に水酸化ナトリウム1g(0.025モル)を加え、徐々に加温して75℃で20~30分間反応し、ついで1,3-ジクロロアセトン1.3g(0.010モル)を少量ずつ加えさらに80℃で30分間反応した。反応液を冷却したのち水200mlを加え、生じた沈殿を濾取、乾燥し、ついでエタノール100mlから再結晶して融点143~144℃の黄褐色針状品のビス(7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン1.0gをえた。

元素分析値: $C_{19}H_{14}O_5$ として

計算値: C 70.80 H 4.38

実測値: C 71.09 H 4.09

参考例2~5

3-メトキシサリチルアルデヒドに代えて4-メトキシサリチルアルデヒド、5-メトキシサリチルアルデヒド、6-メトキシサリチルアルデヒド、

実測値: C 70.71 H 4.28

(参考例5)

ビス(4,5-ジクロロ-7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン

黄色結晶、融点 295℃以上

元素分析値: $C_{19}H_{10}O_5Cl_2$ として

計算値: C 49.60 H 2.19 Cl 30.82

実測値: C 49.33 H 2.47 Cl 30.62

をえた。

参考例6

(ビス(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンの製造)

参考例1でえられたビス(7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン7.5g(0.023モル)とクロロベンゼン60mlを混合し、これに室温、攪拌下に無水塩化アルミニウム9.3g(0.069モル)を少量ずつ加えた。反応液はただちに赤色の粘稠な液となった。ついで徐々に加温し100℃で1時間反応すると赤褐色の沈殿が析出した。反応終了後反応物を水中に注ぎ析出した沈殿を濾取、乾燥し、ついで

エタノールから再結晶して分解点268~269℃の黄色結晶状のビス(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン5.7gをえた。

元素分析値: $C_{17}H_{10}O_5 \cdot H_2O$ として

計算値: C 65.39 H 3.89

実測値: C 65.17 H 3.94

元素分析値: $C_{17}H_{10}O_5$ として

(110℃で7時間乾燥)

計算値: C 69.39 H 3.43

実測値: C 69.51 H 3.21

参考例 7

〔ビス(6-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンの製造〕

ビス(7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンに代えて参考例 2 でえたビス(6-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンを用いたほかは参考例 6 と同様にして分解点256~258℃の黄色結晶状のビス(6-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンをついた。

元素分析値: $C_{17}H_{10}O_5 \cdot 1/2H_2O$ として

と同様にして分解点235~237℃の黄色結晶状のビス(4-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンをついた。

元素分析値: $C_{17}H_{10}O_5$ として

計算値: C 69.39 H 3.43

実測値: C 69.17 H 3.52

参考例 10

〔ビス(4,5-ジクロロ-7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンの製造〕

ビス(7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンに代えて参考例 5 でえたビス(4,5-ジクロロ-7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンを用いたほかは参考例 6 と同様にして融点295℃以上の橙黄色針状品のビス(4,5-ジクロロ-7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンをついた。

元素分析値: $C_{17}H_6O_5Cl_2$ として

計算値: C 47.26 H 1.40 Cl 32.82

実測値: C 47.47 H 1.43 Cl 32.59

参考例 11

〔ビス(4,6-ジブromo-7-ヒドロキシ-2-ベン-

計算値: C 67.55 H 3.33

実測値: C 67.36 H 3.56

参考例 8

〔ビス(5-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンの製造〕

ビス(7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンに代えて参考例 3 でえたビス(5-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンを用いたほかは参考例 6 と同様にして分解点277~278℃の黄色結晶状のビス(5-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンをついた。

元素分析値: $C_{17}H_{10}O_5 \cdot H_2O$ として

計算値: C 65.39 H 3.87

実測値: C 65.39 H 3.72

参考例 9

〔ビス(4-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンの製造〕

ビス(7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンに代えて参考例 4 でえたビス(4-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンを用いたほかは参考例 6

ソフラニル)ケトンの製造〕

参考例 6 でえられたビス(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン2.9g (0.01モル)を酢酸60mlにけんだくし、冷却下に臭素6.4g (0.04モル)と酢酸7mlとの混液を少量ずつ滴加する。滴加後室温で30分間攪拌した後、反応液を水中に注ぎ、析出した沈殿物を濾取し、アセトンから再結晶して分解点285~287℃の橙黄色結晶状のビス(4,6-ジブromo-7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン2.5gをついた。

元素分析値: $C_{17}H_6O_5Br_2 \cdot H_2O$ として

計算値: C 32.52 H 1.28 Br 50.91

実測値: C 32.61 H 1.09 Br 50.85

実施例 1

(ビス(7-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンおよびそのジナトリウム塩の製造)

(1) 参考例 6 でえられたビス(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン 6g (0.02 モル)、無水炭酸カリウム 5.5g (0.04 モル) およびジメチルホルムアミド 20ml を混合し、60~70℃で 1 時間反応した後、これにプロピオン酸エチル 8.4g (0.05 モル) を加え、さらに 60~70℃で 2 時間反応する。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、析出した沈殿を濾取し、水洗、乾燥後、エタノールから再結晶すると融点 140.5~142.5℃、淡黄色りん片状結晶のビス(7-エトキシカルボニルメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン 8.1g (収率 87.1%) をえた。

赤外線吸収スペクトル (KBr 錠; cm^{-1})

3100~2850 (ν CH), 1780~1760 (ν COO),
1645 (ν CO),
1570, 1500 (ν C=C, aromatic)

(2) 前記 (1) でえられた化合物 5.6g (0.012 モル)、水酸化ナトリウム 2.8g (0.07 モル)、エタノール 90

ml および水 90ml を混合し、60~70℃で 1 時間反応し反応液を冷却後塩酸で酸性にし、析出した沈殿物を濾取し、水洗、乾燥後エタノールから再結晶して融点 201~203℃、淡黄色結晶状のビス(7-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン 4.5g (収率 92%) をえる。

赤外線吸収スペクトル (KBr 錠; cm^{-1})

3150~2850 (ν CH), 1720~1710 (ν COOH),
1630 (ν CO), 1560, 1490 (arom, C=C)

また前記 (1) でえられた化合物 4.6g (0.01 モル) を 4N-塩酸 100ml に懸濁し、約 30 分還流する。反応液を冷却後析出した沈殿を濾取し、水洗、乾燥後、エタノールから再結晶して融点 201~203℃、淡黄色結晶状のビス(7-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン 3.8g (収率 95%) をえた。

(3) 前記 (2) でえられた化合物 0.4g (0.001 モル) を 0.1N-水酸化ナトリウム 20ml にとかし凍結乾燥して分解点 256~259℃、黄土色粉末状のビス(7-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン・ジナトリウム塩 0.45g (約 100%) をえた。

赤外線吸収スペクトル (KBr 錠; cm^{-1})

3100~2850 (ν CH), 1640~1630 (ν CO),
1600, 1430 (ν COO),
1560, 1495 (arom, C=C)

実施例 2

(ビス(6-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンおよびそのジナトリウム塩の製造)

ビス(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンに代えて参考例 7 でえられたビス(6-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンを用いたほかは実施例 1 と同様にして、それぞれ、

(1) ビス(6-エトキシカルボニルメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン

淡黄色結晶、融点 125~126℃ (エタノールから再結晶)、収率 75%

赤外線吸収スペクトル (KBr 錠; cm^{-1})

3100~2850 (ν CH), 1760~1730 (ν COO),
1630 (ν CO), 1560, 1495 (arom, C=C)

(2) ビス(6-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン

黄色結晶、融点 271~273℃ (メタノール再結晶)、収率 90%

赤外線吸収スペクトル (KBr 錠; cm^{-1})

3200~2850 (ν CH), 1760~1740 (ν COOH),
1630 (ν CO), 1550, 1500 (arom, C=C)

(3) ビス(6-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン・ジナトリウム塩

黄色粉末、融点 280 以上、収率約 100%

赤外線吸収スペクトル (KBr 錠; cm^{-1})

3200~2900 (ν CH), 1640~1630 (ν CO),
1610, 1440 (ν COO),
1560, 1500 (arom, C=C)

をえた。

実施例 3

(ビス(5-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンおよびそのナトリウム塩の製造)

ビス(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンに代えて、参考例 8 でえられたビス(5-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンを用いたほかは、実施例 1 と同様にして、それぞれ、

(1) ビス(5-エトキシカルボニルメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン

黄色結晶、融点120~122℃(エタノールから再結晶)、収率70%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3150~2900(ν CH), 1755(ν CO),

1630(ν CO), 1560, 1470(arom, C=C)

(2) ビス(5-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン

黄土色結晶、分解点238~240℃(エタノールから再結晶)、収率81%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3200~2850(ν CH), 1740(ν CO),

1640(ν CO), 1560, 1470(aromatic)

(3) ビス(5-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン・ジナトリウム塩

黄色粉末、融点280℃以上、収率約100%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3100~2850(ν CH), 1640(ν CO),

1600, 1400(ν COO),

$\text{m/e} 307(\text{H}^+ - \text{COOC}_2\text{H}_5)$,

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3500~3300(ν OH), 3100~2850(ν CH),

1720(ν COOH), 1610(ν CO),

1560, 1490(arom, C=C)

(2) 前記(1)でえられた化合物0.7g(0.0018モル)および2N-水酸化ナトリウムを混合し、室温で1時間攪拌する。反応終了後、反応液を10%塩酸で酸性にし析出した沈殿を濾取し、乾燥後メタノールから再結晶して融点249~251℃、黄色結晶状の7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル-7'-カルボキシメトキシ-2'-ベンゾフラニルケトン0.6g(収率95.2%)をえる。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3550~3350(ν OH), 3100~2850(ν CH),

1720(ν COOH), 1620(ν CO),

1560, 1490(arom, C=C)

(3) 前記(2)でえられた化合物を実施例1の(3)と同様に処理すると融点280℃以上、黄色粉末状の7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル-7'-カル

1560, 1480(arom, C=C)

をえた。

実施例4

(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル-7'-カルボキシメトキシ-2'-ベンゾフラニルケトンおよびそのジナトリウム塩の製造)

(1) 参考例6でえられたビス(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン3g(0.01モル)、アセトン15ml、ジメチルホルムアミド10mlおよび無水炭酸カリウム1.5g(0.01モル)を混合し、室温で30分間反応した後、これにプロモ酢酸エチル1.7g(0.01モル)を加え約45℃で1時間反応する。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残渣を水中に注ぐと沈殿が析出する。沈殿物を濾取し、水洗、乾燥後シリカゲルカラムに付し、クロロホルム：酢酸エチル=9：1で溶出して、融点162~164℃、黄色結晶の7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル-7'-エトキシカルボニルメトキシ-2'-ベンゾフラニルケトン1.5g(収率40%)をえる。

質量スペクトル: $\text{M}^+ 380$

ルボキシメトキシ-2'-ベンゾフラニルケトン・ジナトリウム塩(収率約100%)をえた。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3100~2850(ν CH), 1620(ν CO),

1600, 1400(ν COO),

1560, 1480(arom, C=C)

実施例5

(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル-7'-[N-[1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバモイルメトキシ]-2'-ベンゾフラニルケトンおよびそのトリナトリウム塩の製造)

(1) 実施例4の(2)でえられた7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル-7'-カルボキシメトキシ-2'-ベンゾフラニルケトン0.8g(0.0022モル)、ジメチルホルムアミド8mlおよびN-ヒドロキシコハク酸イミド0.4g(0.0033モル)を混合し、-10℃~0℃に冷却した溶液に、N,N'-ジシクロヘキルカルボジイミド0.5g(0.0024モル)をジメチルホルムアミド2mlにとかして加え、さらに約10分

後、チロシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩1g(0.0022モル)をジメチルホルムアミド6mlに懸濁し、トリエチルアミン0.2g(0.0022モル)で中和した溶液を加え、15分反応後、徐々に室温に戻して一夜攪拌した後反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮し残渣を酢酸エチルにとかし、酢酸エチル層を10%クエン酸、水、4%炭酸水素ナトリウム、ついで水の順で洗浄し、乾燥、濃縮後、残渣を酢酸エチルまたは酢酸エチルと石油エーテルの混液から再結晶して、融点112~114℃、黄色結晶状の7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル-7'-[N-[1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバモイルメトキシ]-2'-ベンゾフラニルケトン0.76g(収率56.7%)をえる。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3400(ν OH), 3300(ν NH),
3100~2850(ν CH), 1735(ν COO),
1660(ν CONH), 1630(ν CO),
1560, 1490(arom, C=C)

ニルケトン・トリナトリウム塩(収率約100%)をえた。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1660(ν CCONH), 1620(ν CO),
1600, 1410(ν COO),
1560, 1490(arom, C=C)

実施例6

ビス(7-[N-[1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンおよびそのテトラナトリウム塩の製造

(1) 実施例1の(2)でえられたビス(7-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン1.2g(0.003モル)、ジメチルホルムアミド12mlおよびN-ヒドロキシコハク酸イミド1.2g(0.0099モル)を混合し、-10~0℃に冷却した溶液に攪拌下に、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.2g(0.006モル)をジメチルホルムアミド4.5mlにとかし、さらに約10分後、チロシンベンジルエス

(2) 前記(1)でえられた化合物0.5g(0.0008モル)および2N-水酸化ナトリウム水溶液10mlとを混合し、室温で1.5時間反応する。反応終了後反応液を10%塩酸で酸性し析出した沈殿を濾取し、水洗、乾燥後、エタノールと石油エーテルとの混液から再結晶して分解点241~243℃、黄色結晶状の7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル-7'-[N-[1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバモイルメトキシ]-2'-ベンゾフラニルケトン0.3g(収率71.4%)をえる。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3450~3300(ν OHと ν NH),
3100~2850(ν CH), 1720(ν COOH),
1650(ν CONH), 1620(ν CO),
1560, 1490(arom, C=C)

(3) 前記(2)でえられた化合物を実施例1の(3)と同様に処理して融点280℃以上、褐色綿状の7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル-7'-[N-[1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバモイルメトキシ]-2'-ベンゾフラ

ニル・パラトルエンスルホン酸塩2.7g(0.006モル)をジメチルホルムアミド12mlに懸濁し、トリエチルアミン0.6g(0.006モル)で中和した溶液を加え、15分間反応後、徐々に室温に戻して一夜攪拌した後、反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルにとかし、酢酸エチル層を10%クエン酸、水、4%炭酸水素ナトリウムついで水の順で洗浄し、乾燥後濃縮し、残渣を酢酸エチルと石油エーテルとの混液から再結晶して分解点83~85℃、淡黄色結晶のビス(7-[N-[1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン2.55g(収率94.4%)をえる。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3400(ν OH), 3300(ν NH),
3100~2850(ν CH), 1740~1730(ν COO),
1665(ν CONH), 1635(ν CO),
1560, 1485(arom, C=C)

(2) 前記(1)でえられた化合物1.7g(0.0019モル)、メタノール20mlおよびアセトニトリル20ml

2 に混合してとかし2N-水酸化ナトリウムを加え室温で4時間反応する。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、10%塩酸で酸性にし析出した沈殿を濾取、水洗、乾燥後メタノールと石油エーテルとの混液から再結晶して融点180~182℃、分解点198~200℃、黄色結晶状のビス〔7-〔N-〔1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン1.0g(収率71.4%)をえる。

元素分析値: $C_{31}H_{32}O_{13}N_2 \cdot 4H_2O$ として

計算値: C 57.92 H 4.99 N 3.46

実測値: C 57.69 H 4.84 N 3.25

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3400(ν OH), 3250(ν NH),

3100~2850(ν CH), 1720(ν COOH),

1670(ν CONH), 1620(ν CO),

1555, 1485(arom, C=C)

(3) 前記(2)でえられた化合物0.9g(0.0012モル)、2N-水酸化ナトリウム4mL、およびエタノール10mLを混合溶解したのち反応液を冷却後、

(1) ビス〔7-〔N-(1-メトキシカルボニル-3-メチルチオプロピル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

淡黄白色結晶、融点118~120℃、(酢酸エチルから再結晶)、収率61%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3300(ν NH), 3100~2850(ν CH),

1750~1740(ν COO), 1680(ν CONH),

1640(ν CO), 1560, 1485(arom, C=C),

1325(ν S-CH₃)

(2) ビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-3-メチルチオプロピル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

黄色結晶、分解点91~93℃(メタノールとエーテルの混液から再結晶)、収率95%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3250(ν NH), 3100~2850(ν CH),

1730~1720(ν COOH), 1660(ν CONH),

1630(ν CO), 1560, 1485(arom, C=C),

1325(ν S-CH₃)

減圧下に濃縮し、残渣をメタノールと酢酸エチルとの混液から再結晶して分解点250~252℃、黄色結晶状のビス〔7-〔N-〔1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン・テトラナトリウム塩0.8g(収率80%)をえる。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3100~2850(ν CH),

1660(ν CONH), 1630(ν CO),

1590, 1400(ν COO),

1560, 1485(arom, C=C)

実施例7

(ビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-3-メチルチオプロピル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトンおよびそのジナトリウム塩の製造)

チロシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩に代えて、メチオニンメチルエステル塩酸塩を用いた場合は実施例6と同様にして、それぞれ、

(3) ビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-3-メチルチオプロピル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン・ジナトリウム塩

黄色結晶、分解点255~257℃(メタノールと酢酸エチルの混液から再結晶)、収率81.1%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3100~2850(ν CH),

1660(ν CONH), 1620(ν CO),

1590, 1405(ν COO),

1560, 1485(arom, C=C),

1325(ν S-CH₃)

をえた。

実施例8

ビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトンの製造

チロシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩に代えて、スレオニンベンジルエステル・シュウ酸塩を用いた場合は実施例6と同様にして、それぞれ、

(1) ビス〔7-〔N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシプロピル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

黄色結晶、融点121~124℃(エタノールから再結晶)、収率50%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3400(ν OH), 3300(ν NH),
3100~2900(ν CH), 1740(ν COO),
1600(ν CONH), 1635(ν CO),
1560, 1490(arom, C=C)

(2) ビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

淡黄色結晶、分解点198~200℃(エタノールと石油エーテルとの混液から再結晶する)、
収率78.9%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3400(ν OH), 3300(ν NH),
3100~2900(ν CH), 1730(ν COOH),
1660(ν CONH), 1630(ν CO),

ル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

黄色結晶、分解点95~97℃(エタノールと石油エーテルとの混液から再結晶)、

収率83.3%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3150~2850(ν CH),
1720(ν COOH), 1670(ν CONH),
1620(ν CO), 1560, 1485(arom, C=C)

をえた。

実施例 10

ビス〔7-〔N-(1,2-ジカルボキシエチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトンおよびそのテトラナトリウム塩の製造
チロシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩に代えて、アスパラギン酸ジベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩を用いたほかは実施例6と同様にして、それぞれ、

(1) ビス〔7-〔N-(1,2-ジベンジルオキシカルボニルエチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベ

1560, 1485(arom, C=C)

をえた。

実施例 9

ビス〔7-〔N-(1,3-ジカルボキシプロピル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトンの製造

チロシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩に代えて、グルタミン酸ジベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩を用いたほかは実施例6と同様にして、それぞれ、

(1) ビス〔7-〔N-(1,3-ジベンジルオキシカルボニルプロピル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

黄色結晶、融点82~84℃(酢酸エチルと石油エーテルとの混液から再結晶)、収率80%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3300(ν NH), 3150~2850(ν CH),
1740~1720(ν COO), 1670(ν CONH),
1640(ν CO), 1560, 1490(arom, C=C)

(2) ビス〔7-〔N-(1,3-ジカルボキシプロピ

ンゾフラニル〕ケトン

白色結晶、融点140~142℃(酢酸エチルから再結晶)、収率60%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3300(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1750~1730(ν COO), 1680(ν CONH),
1640(ν CO), 1565, 1490(arom, C=C)

(2) ビス〔7-〔N-(1,2-ジカルボキシエチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

黄色結晶、融点108~110℃(メタノールと酢酸エチルと石油エーテルとの混液から再結晶)、収率66.7%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1730~1720(ν COOH),
1670~1660(ν CONH), 1630(ν CO),
1560, 1490(arom, C=C)

(3) ビス〔7-〔N-(1,2-ジカルボキシエチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕

ケトンのテトラナトリウム塩

黄色粉末、分解点235~237℃(水とエタノールとの混液から再結晶)、収率90.9%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1670~1660(ν CONH), 1620(ν CO),
1590, 1400(ν COO),
1560, 1490(arom, C=C)

をえた。

実施例 11

ビス〔7-(N-カルボキシメチルカルバモイルメトキシ)-2-ベンゾフラニル〕ケトンおよびそのジナトリウム塩の製造

チロシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩に代えて、グリシンエチルエステル・塩酸塩を用いたほかは実施例6と同様にして、それぞれ、

(1) ビス〔7-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイルメトキシ)-2-ベンゾフラニル〕ケトン

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1670(ν CONH), 1630(ν CO),
1590, 1390(ν COO),
1560, 1490(arom, C=C)

をえた。

実施例 12

ビス〔7-[N-(1-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル〕ケトンおよびそのジナトリウム塩の製造

チロシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩に代えて、セリンメチルエステル・塩酸塩を用いたほかは実施例6と同様にして、それぞれ、

(1) ビス〔7-[N-(1-メトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル〕ケトン

淡黄色結晶、融点131~133℃(クロロホルムと酢酸エチルとの混液から再結晶)。

淡黄白色結晶、融点165~167℃(クロロホルムと酢酸エチルとの混液から再結晶)。

収率70%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1750~1735(ν COO), 1665(ν CONH),
1640(ν CO), 1560, 1490(arom, C=C)

(2) ビス〔7-(N-カルボキシメチルカルバモイルメトキシ)-2-ベンゾフラニル〕ケトン

淡黄色微針晶、分解点220~222℃(エタノールから再結晶)、収率85.5%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1740~1730(ν COOH), 1660(ν CONH),
1630(ν CO), 1560, 1490(arom, C=C)

(3) ビス〔7-(N-カルボキシメチルカルバモイルメトキシ)-2-ベンゾフラニル〕ケトン・ジナトリウム塩

黄色結晶、分解点258~260℃(水とエタノールとの混液から再結晶)、収率98%

収率83%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3500~3400(ν OH), 3300(ν NH),
3100~2850(ν CH), 1760~1750(ν COO),
1660(ν CONH), 1630(ν CO),
1570, 1495(arom, C=C)

(2) ビス〔7-[N-(1-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル〕ケトン

黄色結晶、分解点195~197℃(ジメチルホルムアミドと水との混液から再結晶)。

収率73%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350~3450(ν OH), 3350(ν NH),
3100~2850(ν CH), 1740~1730(ν COO),
1660(ν CO), 1630(ν CO),
1570, 1495(arom, C=C)

(3) ビス〔7-[N-(1-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル〕ケトン・ジナトリウム塩

黄色結晶、分解点205~208℃(水とエタノールとの混液から再結晶)、収率95.2%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3550~3400(ν OH), 3300(ν NH),
3100~2850(ν CH), 1670~1660(ν CONH),
1630(ν CO), 1660, 1400(ν COO),
1565, 1495(arom, C=C)

をえた。

実施例 13

ビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトンおよびそのジナトリウム塩およびジカリウム塩の製造

チロシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩に代えて、フェニルアラニンエチルエステル・塩酸塩を用いてほかは実施例6と同様にして、

(1) ビス〔7-〔N-(1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

計算値: C 64.82 H 4.74 N 3.88

実測値: C 64.58 H 4.58 N 3.73

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3400(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1660(ν CONH), 1620(ν CO),
1590, 1400(ν COO),
1560, 1490(arom, C=C)

(3) 前記(2)でえられた化合物0.76g(0.001モル)を0.1N-水酸化ナトリウム20mlに溶解し凍結乾燥して黄色綿状の分解点215~217℃のビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン・ジナトリウム塩0.75g(約100%)をえた。

(4) 前記(2)でえられた化合物0.76g(0.001モル)を0.1N-水酸化カリウム20mlにとかし、凍結乾燥して橙黄色粉末状、分解点280℃のビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン・ジカリウム塩0.78g(約100%)をえた。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

淡茶色微針晶、融点146~148℃(酢酸エチルまたは酢酸エチルと石油エーテルとの混液から再結晶) 収率72.4%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3300(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1740~1730(ν COO), 1660(ν CONH),
1640(ν CO), 1560, 1490(arom, C=C)

をえる。

(2) ビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

前記(1)でえられた化合物0.45g(0.0006モル)を3N-塩酸10mlに懸濁し、約30分間還流する。反応終了後、反応液を冷却後、濾取、水洗、乾燥し、メタノールと石油エーテルとの混液から再結晶して融点164~166℃、黄色結晶のビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン0.3g(収率71.4%)をえる。

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{11}\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

3350(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1679~1660(ν CONH), 1630(ν CO),
1600, 1400(ν COO),
1570, 1490(arom, C=C)

実施例 14

ビス〔6-〔N-〔1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトンおよびそのテトラナトリウム塩の製造

ビス〔7-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル〕ケトンに代えて、実施例2の(2)でえられた化合物のビス〔6-カルボキシメトキシ-2-ベンゾフラニル〕ケトンを用いたほかは実施例6と同様にして、それぞれ、

(1) ビス〔6-〔N-〔1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

黄色微針晶、融点83~85℃(酢酸エチルと石油エーテルとの混液から再結晶)。

収率65.2%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3450~3250(ν OHと, NH),
 3100~2850(ν CH), 1740(ν COO),
 1660(ν CONH), 1620(ν CO),
 1550, 1490(arom, C=C)
 1570, 1500(ν C=C, aromatic)

(2) ビス {6- [N- [1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] カルバモイルメトキシ] -2-ベンゾフラニル} ケトン

黄色結晶、融点111~113℃、

分解点125~127℃(メタノールから再結晶)、

収率82.5%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3450~3350(ν OH), 3250(ν NH),
 3100~2850(ν CH), 1720(ν COOH),
 1670(ν CONH), 1620(ν CO),
 1550, 1490(arom, C=C)

(3) ビス {6- [N- [1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] カルバモイルメト

チルホルムアミド30gに溶解しトリエチルアミン3.5gを加えて中和した溶液を滴下する。滴下後次第に室温に戻し一夜攪拌した後反応液を濾過して沈殿物を除き、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに付シクロホルムで溶出して融点56~58℃、淡黄色結晶状のN-ブromoアセチルチロシンベンジルエステル12.5g(収率88%)をえる。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3500~3300(ν OH, ν NH),
 3100~2800(ν CH), 1740(ν COO),
 1660~1650(ν CONH), 740(ν C-C),

(2) 参考例9でえられたビス(4-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン1.0g(0.0034モル)、ジメチルホルムアミド10gおよび無水炭酸カリウム0.9g(0.0068モル)を混合し、室温で30分間反応後、前記(1)でえられた化合物2.7g(0.0068モル)を加え、さらに室温で一夜反応する。つづいて50℃で1時間反応後、反応液を氷水中に注ぎ析出した沈殿を濾取し、水洗後乾燥し酢酸エチルと石油エーテルとの混液から再結晶して融点93~95℃、

キシ] -2-ベンゾフラニル} ケトン・テトラナトリウム塩

橙黄色結晶、分解点244~247℃(水とエタノールとの混液から再結晶)、収率87%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3100~2850(ν CH),
 1670~1660(ν CONH), 1620(ν CO),
 1590, 1400(ν COO),
 1550, 1490(arom, C=C)

をえた。

実施例 15

ビス {4- [N- [1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] カルバモイルメトキシ] -2-ベンゾフラニル} ケトンおよびそのテトラナトリウム塩の製造

(1) ブロム酢酸5g(0.0362モル)、ジクロロメタン40gおよびN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド9.0g(0.043モル)を混合した溶液に氷水中に冷却しながら、チロシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩16.0g(0.043モル)をジメ

黄色結晶のビス {4- [N- [1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] カルバモイルメトキシ] -2-ベンゾフラニル} ケトン2.3g(収率76.7%)をえる。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3450~3250(ν OH, ν NH),
 3100~2850(ν CH), 1750(ν COO),
 1680(ν CONH), 1620(ν CO)
 1555, 1500(arom, C=C)

(3) 前記(2)でえられた化合物2.0g(0.0022モル)を2N-水酸化ナトリウム20gに懸濁し、室温で1.5時間反応し反応終了後10%塩酸で酸性にし、析出した沈殿物を濾取、水洗、乾燥後、酢酸エチルまたは酢酸エチルと石油エーテルとの混液から再結晶して、分解点131~133℃、黄色結晶状のビス {4- [N- [1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] カルバモイルメトキシ] -2-ベンゾフラニル} ケトン1.0g(収率62.5%)をえる。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3450~3350(ν OH), 3300(ν NH),

3100~2850(ν CH), 1740~1730(ν COOH),
1670(ν CONH), 1620(ν CO),
1550, 1500(arom, C=C)

(4) 前記(3)でえられた化合物0.3g(0.0042モル)を0.1N-水酸化ナトリウム17mlにとかし凍結乾燥して分解点260~262℃、褐色綿状のビス〔4-〔N-〔1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン・テトラナトリウム塩0.35g(収率約100%)をえた。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3400(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1670~1660(ν CONH), 1610(ν CO),
1600, 1400(ν COO),
1550, 1500(arom, C=C)

実施例 16

ビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-2-メチルブチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトンおよびそのジナトリウム塩の製造
(1) 実施例1の(2)でえられたビス(7-カルボ

-塩酸で酸性にし、析出した油状物質を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水洗、乾燥後濃縮し、残渣を酢酸エチルとエーテルとの混液から再結晶して、融点158~160℃、淡黄色結晶のビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-2-メチルブチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン1.2g(収率75%)をえる。

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{N}_2$ として

計算値: C 62.26 H 5.70 N 4.40

実測値: C 62.41 H 5.84 N 4.20

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3300(ν NH), 3100~2850(ν CH),
1730~1720(ν COOH),
1670~1660(ν CONH), 1630(ν CO),
1570, 1490(arom, C=C)

(3) 前記(2)でえられた化合物0.6g(0.001モル)を0.1N-水酸化ナトリウム20mlにとかし凍結乾燥して分解点210℃、黄色粉末状のビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-2-メチルブチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン・ジ

キシメトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン1.2g(0.003モル)、テトラヒドロフラン6ml、ジメチルホルムアミド6mlおよびトリエチルアミン0.6g(0.006モル)を混合し、ついで氷水中で冷却下に、クロロ炭酸エチル0.64g(0.006モル)を加え、さらに15分後にイソロイシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩2.4g(0.006モル)をテトラヒドロフラン6mlにとかしトリエチルアミン0.6g(0.006モル)で中和した溶液を加え、1時間後に室温に戻し一夜反応する。反応終了後反応液を濾過し濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチルにとかし、10%クエン酸、水、4%炭酸水素ナトリウム、水の順で洗浄を行い、乾燥後濃縮して油状物質のビス〔7-〔N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルブチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン2.0g(収率83.3%)をえる。

(2) 前記(1)でえられた化合物2.0g(0.00245モル)、アセトン10mlおよび1N-水酸化ナトリウム水溶液40mlを混合し、50℃で2時間反応後、反応液に酢酸エチル50mlを加え、水層を分取し、2N

ナトリウム塩0.68g(収率約100%)をえた。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3300(ν NH), 3100~2900(ν CH),
1680~1670(ν CONH), 1630~1620(ν CO),
1600, 1410(ν COO),
1570, 1500(arom, C=C)

実施例 17

ビス〔7-〔N-(1-カルボキシ-5-アミノベンチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトンの製造

イソロイシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩に代えて、ベンジルオキシカルボニルリジンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩を用いたほかは実施例16と同様にして、

(1) ビス〔7-〔N-(1-ベンジルオキシカルボニル-5-ベンジルオキシカルボニルアミノベンチル)カルバモイルメトキシ〕-2-ベンゾフラニル〕ケトン

淡黄色結晶、融点90~92℃(酢酸エチルとエーテルとの混液から再結晶)、収率66.2%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3300(ν NH), 3100~2850(ν CH),

1750(ν COO), 1680~1660(ν CONH),

1630(ν CO), 1560, 1485(arom, C=C)

をえた。

(2) ビス[7-[N-(1-カルボキシ-2-アミノベンチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル]ケトン

前記(1)でえられた化合物0.5g(0.45ミリモル)を酢酸1mℓにとかし25%臭化水素酸酢酸溶液3mℓを加え、室温で2時間反応する。反応終了後無水エーテルを沈殿物が析出しなくなるまで加える。析出した淡黄色沈殿物を濾取し、エーテルで洗浄し、乾燥するとビス[7-[N-(1-ベンジルオキシカルボニル-5-アミノベンチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル]ケトンの臭化水素酸塩がえられ、これを水5mℓにとかし、1N-水酸化ナトリウム20mℓを加えて50℃で1時間反応する。反応終了後4N-塩酸で中和後、Dowex 50W \times 8(H^+) (ダウケミカル社製)のイオン交換樹脂

層を水洗、脱水後濃縮し残渣をシリカゲルカラムに付シクロホルムで溶出して、融点65~67℃、白色結晶状のN-ブモアセチルフェニルアラニンエチルエステル2.0g(収率66.7%)をえる。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3350(ν NH), 3150~2850(ν CH),

1745~1740(ν COO),

1660~1650(ν CONH), 650(ν C-Br)

(2) 参考例10でえられたビス(4,5-ジクロロ-7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン0.4g(0.00092モル)をジメチルホルムアミド6mℓに懸濁し、無水炭酸カリウム0.26g(0.00184モル)を加え、室温で30分間反応後、前記(1)でえられた化合物0.6g(0.00184モル)を加えさらに室温で一晩反応する。反応終了後反応液を氷水中に注ぎ、析出した沈殿を濾取、水洗、乾燥後、クロロホルムと酢酸エチルとの混液から再結晶して、融点170~172℃、黄土色結晶のビス[4,5-ジクロロ-7-[N-(1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル]ケトン0.6g(収率75%)をえた。

カラムに付し0.5N-アンモニア水溶液で溶出し、流出物を凍結乾燥して、分解点180℃、淡黄褐色粉末状のビス[7-[N-(1-カルボキシ-5-アミノベンチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル]ケトン0.1g(収率33.3%)をえた。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3450~3300(ν NH), 3100~2850(ν CH),

1700(ν COOH), 1680~1660(ν CONH),

1640~1630(ν CO),

1570, 1495(arom, C=C)

実施例 18

ビス[4,5-ジクロロ-7-[N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル]ケトンの製造

(1) フェニルアラニンエチルエステル・塩酸塩2.3g(0.01モル)とジクロロメタン15mℓとを混合しトリエチルアミン1.0g(0.01モル)を加え、次いでブモアセチルブロミド2.0g(0.01モル)を加え室温で1.5時間反応する。反応液を濾過し、濾液を濃縮し残渣を酢酸エチルにとかし、酢酸エチル

ル]ケトン0.6g(収率75%)をえた。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3300(ν NH), 3150~2900(ν CH),

1750~1740(ν COO), 1670(ν CONH),

1660(ν CO), 1560, 1480(arom, C=C),

730(ν C-Cℓ)

(3) 前記(2)でえられた化合物0.4g(0.00044モル)をジメチルホルムアミド6mℓにとかし、2N-水酸化カリウム4mℓを加えて、60℃~70℃で3時間反応し、反応液を濾過して不溶物を除去し、濾液を2N-塩酸で酸性にし析出した沈殿を濾取し、水洗、乾燥後酢酸エチルと石油エーテルとの混液から再結晶して、融点130~132℃、淡黄色結晶のビス[4,5-ジクロロ-7-[N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル]ケトン0.2g(収率54.1%)をえた。

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3400(ν NH), 3150~2900(ν CH),

1740(ν COOH), 1680~1670(ν CONH),

1660(ν CO), 1560, 1480(arom, C=C),
735(ν C-C \equiv)

実施例 19

ビス〔4,6-ジブロモ-7-[N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル〕ケトンの製造

ビス(4,5-ジクロロ-7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンに代えて、参考例11でえたビス(4,6-ジブロモ-7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトンを用いたほかは実施例18と同様にして、それぞれ、

(1) ビス〔4,6-ジブロモ-7-[N-(1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル〕ケトン

茶褐色結晶状、融点131~133℃(酢酸エチルと石油エーテルとの混液から再結晶)、

収率65%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3300(ν NH), 3150~2900(ν CH),

1750~1740(ν COO),

1680~1670(ν CONH), 1650(ν CO),

1570, 1470(arom, C=C), 570(ν C-Br)

(2) ビス〔4,6-ジブロモ-7-[N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイルメトキシ]-2-ベンゾフラニル〕ケトン

黄色結晶状、分解点243~245℃(クロロホルムと石油エーテルとの混液から再結晶)、

収率90%

赤外線吸収スペクトル(KBr錠; cm^{-1})

3300(ν NH), 3150~2900(ν CH),

1730(ν COOH), 1670(ν CONH),

1640(ν CO), 1570, 1470(arom, C=C),

570(ν C-Br)

をえた。

試験例 1

〔アルドースレダクターゼ阻害作用〕

アルドースレダクターゼに対する各化合物の阻害作用はハイマンらの方法〔S.ハイマン、J.H.キノシタ、ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー (J.Biol.Chem) 240巻、877~882頁(1965)〕によって調べた。

アルドースレダクターゼはウイスター系雌性ラット水晶体より調製した。すなわちラットの水晶体(約20個)を1mMメルカプトエタノールおよび1mMニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッド(ADP)を含む0.1Mリン酸緩衝液 (PH6.8) 2mL中でホモゲナイズした後、遠心分離(10,000 \times g、15分)し、その上清液を粗酵素液とした。阻害作用を調べる際には、別に反応液として0.104mMNADPH、(還元型NADP)、10mM-DL-グリセルアルデヒドを含む0.1Mリン酸緩衝液 (PH6.2) 1.5mLを用意し、この溶液に本発明化合物の各濃度の被験液15 μ Lを加えた。反応は先に調製した粗酵素液20 μ Lを加えて開始し、200秒間のNADPHの340nm

の吸光度の減少より反応速度を求めた。なお測定はユニオン技研製自記分光光度計SM-401にて行い、酵素反応によらない非特異的な吸光度の減少は対照キュベットより自動的に補正した。各薬物のアルドースレダクターゼ阻害作用の強さは、反応速度を50%抑制するIC₅₀値で比較した。えられた結果を第1表に示す。

第 1 表

被検化合物	アルドースレダクターゼ阻害活性 IC ₅₀ (M)
実施例 1	3×10^{-6}
実施例 2	2.5×10^{-6}
実施例 3	3×10^{-6}
実施例 4	5×10^{-6}
実施例 5	2×10^{-6}
実施例 6	2×10^{-7}
実施例 7	7×10^{-7}
実施例 8	6×10^{-7}
実施例 9	8×10^{-7}
実施例 10	8×10^{-7}
実施例 11	5×10^{-7}
実施例 12	6×10^{-7}
実施例 13	2×10^{-7}
実施例 14	3×10^{-6}
実施例 15	1.2×10^{-6}
実施例 16	1×10^{-6}
実施例 17	2×10^{-6}
実施例 18	2×10^{-7}
実施例 19	2×10^{-7}
Sorbinil	2×10^{-7}

第 2 表

被検化合物	薬物濃度100 μ g/ml に おける凝集抑制活性 (%)
実施例 6	10
実施例 7	85
実施例 11	50
実施例 13	20
実施例 16	100
実施例 18	20

数値は3例の平均値を示す。

試験例 2

〔血小板凝集抑制作用〕

家兔(白色在来種)の耳血管より採血し、ベンジガー等の方法〔N.L.ベンジガー、P.W.マジエラス：メソッド・エンザイモロジー、(Methods Enzymol.) 31, 149~155(1974)〕にしたがって洗浄血小板を調製した。血小板は最終濃度が 6×10^8 細胞/ml になるように15mM トリス-塩酸緩衝液に懸濁し、この溶液に供試化合物を添加して37℃で2時間インキュベーションした。ついでトロンビン(最終濃度0.2ユニット/ml、持田製薬(株)製)を加えて刺激し、凝集反応をアグリゴメーター(プリストン社製)で観察して供試化合物の凝集抑制活性を求めた。

試験例 3

〔毒性試験〕

各化合物をddY系雄性マウス(5週令)に1、3、5、10g/kg各用量を経口投与(10%アラビアゴム懸濁液として)して1週間にわたって急性毒性を調べたところ死亡例はいずれの薬物、用量共にみられなかった。また1週間後に動物を屠殺して、各臓器の肉眼的变化を調べたが特に異常は観察されなかった。したがって各化合物の急性毒性値(LD₅₀値)は10g/kg以上であった。

特許出願人 科 研 製 薬 株 式 会 社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)